

## ANCA関連腎炎に合併する貧血の臨床病理学的検討

著者	河村 哲也
内容記述	この博士論文は内容の要約のみの公開（または一部非公開）になっています
発行年	2019
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2018
報告番号	12102甲第9185号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/00156472">http://hdl.handle.net/2241/00156472</a>

# 論文概要

論文題目

ANCA 関連腎炎に合併する貧血の臨床病理学的検討

指導教員 人間総合科学研究科疾患制御医学専攻 山縣邦弘教授

所属 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻

氏名 河村哲也

目的：

抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA）関連血管炎（ANCA-associated vasculitis, AAV）は pauci-immune 型の壊死性小型腎血管炎を特徴とする全身性自己免疫性疾患である。AAV では腎臓，呼吸器，皮膚，腸管及び末梢神経を中心とした全身の小型血管が傷害され，重篤な臓器障害を合併することも多く，AAV は現在でも予後不良な疾患の一つである。AAV 患者の検査所見は非特異的なものが多いが，多くの AAV 患者で診断時あるいは治療後も永続的に重度の貧血を呈することが報告されている。しかし，その貧血の原因や程度に関しての詳細は明らかになっていない。また，一般集団及び腎不全集団において貧血は死亡率，入院，腎不全進行の危険因子であることが報告されており，AAV 患者においても貧血の合併が，生命予後・腎予後の悪化につながる可能性もある。そこで，本研究では AAV 患者における貧血の有病率，病因，及び貧血が生命予後・腎予後に与える影響を検討し，貧血の適切な診断と治療介入が AAV 患者における生命予後・腎予後の改善につながる可能性を探ることを目的とした。

#### 対象と方法

2003-14 年の期間，筑波大学附属病院で診断，初期治療をおこなった AAV 患者 45 例を対象とした。これら症例の臨床的，病理学的な所見，治療内容及び予後についての情報を後ろ向きに収集し，検討を行った。統計比較は，連続変数には Student's t 検定または Mann-Whitney U 検定，カテゴリー変数には  $\chi^2$  検定を用いた。Kaplan-Meier 法を用いて累積生存および腎生存を推定し，Log-rank 検定を用いて群間を比較した。 $p$  値 < 0.05 を統計的に有意と判定した。

#### 結果

対象の年齢は  $71 \pm 7.8$  歳，44 %が男性，追跡期間は 42（0–123）ヶ月であった。全患者が Myeloperoxidase-ANCA 単独陽性であり，血管炎臨床診断に関しては，43 例が顕微鏡的多発血管炎，1 例が好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，1 例が多発血管炎性肉芽腫症であった。また，全例が急速進行性糸球体腎炎を呈していた。

AAV 診断時点ですべての患者が，入院時ヘモグロビン（hemoglobin, Hb） $9.0 \pm 1.6$  g/dL，最低 Hb（minimum Hb, min Hb） $7.5 \pm 1.3$  g/dL と貧血を呈した。年齢及び性別は貧血の程度へ有意な影響はなかった。35 / 38 例（92 %）が腎性貧血と診断，20 / 36 例（56 %）が炎症性貧血（anemia of chronic disease, ACD）と診断（うち 1 名は ACD と鉄欠乏性貧血の合併と診断），9 / 45 例（20 %）が失血に伴う貧血と診断された。対象症例を min Hb < 7.5 群（ $n = 24$ ）と min Hb  $\geq 7.5$  群（ $n = 21$ ），に群分けし，患者背景を比較すると，血清アルブミン，最高血清クレアチニン，最低推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate, eGFR），血清シスタチン C，及び病理所見にお

ける尿細管間質障害面積において2群間で有意差を認めた。Hbは入院時、min Hb時、2週間後、及び48週間後の時点で群間に有意差を認め、AAV発症から少なくとも48週間に渡って貧血は遷延する可能性が示唆された。Kaplan-Meier法を用いて推定された生存曲線では、min Hb < 7.5群で有意に生命予後が不良であった (Log-rank 検定,  $p = 0.03$ )。

## 考察

他自己免疫疾患とAAVにおける貧血の相違点としては、AAVでは他自己免疫性疾患に比して貧血の合併頻度が高いこと、貧血の原因は複合的であるもののAAV患者においては最も頻度の高い原因はACDではなく腎性貧血であったこと、が挙げられた。腎性貧血とACDの合併、相互作用がAAV患者において貧血の有病率が高い一因として考えられた。病理所見では尿細管間質障害面積と貧血の程度に関連を認めた。これは、AAVにおいてもエリスロポエチン産生部位とされている間質線維芽細胞の障害が貧血に寄与することが想定された。

AAVにおける貧血が生命予後・腎予後に与える影響については、AAV患者の貧血の重症度が生命予後と関連していることが明らかとなった。一方、腎機能に関しても、貧血が重度な群でよりeGFR低値で経過する傾向が認められた。貧血自体への治療介入がAAV患者の予後改善につながる可能性も否定できず、貧血への早期治療開始、貧血への適切な介入タイミング、及びESA投与の有効性についての検討も将来的に期待される。

本研究における限界点としては、単一施設後ろ向き研究である点、AAV患者において腎性貧血とACD両者を明確に分別することは困難であった点、腎病変を伴わないAAV患者の不足、が挙げられた。

## 結論

本研究において我々はAAV患者において貧血が高頻度に合併することを示した。また、AAV患者において貧血が高頻度に合併する原因としては、腎性貧血とACDの合併、相互作用が示唆された。AAV患者において貧血の重症度は、腎機能障害の程度及び生命予後と関連していた。